

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 224 837 A2**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 86116286.5

Int. Cl. 4: **A61K 9/50** A61K 7/00

Anmeldetag: 24.11.86

Priorität: 04.12.85 DE 3542773

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.06.87 Patentblatt 87/24

Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE FR GB IT LI NL

Anmelder: Röhm Pharma GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4
D-6108 Weiterstadt 1(DE)

Erfinder: Müller, Josef, Dr. Dipl.-Chem.
Jugendpfad 5
D-6145 Lindenfels(DE)

Hautwirksame Pharmaka mit Liposomen als Wirkstoffträger.

Die Erfindung betrifft hautwirksame Pharmaka zur äußeren Anwendung auf der Haut, wobei die Zubereitung ein disperses System ist, das den Wirkstoff gelöst, emulgiert oder suspendiert enthält, und in der der Wirkstoff in Liposomen eingeschlossen ist. Die Penetration von Wirkstoffen durch die Haut ist in Form von Liposomen-Wirkstoff-Präparationen gegenüber nach dem Stand der Technik üblichen Präparationen wesentlich erhöht. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als Medikamente zur Therapie von Hauterkrankungen oder auch als Medikamente zur transdermalen Applikation von Wirkstoffen für Nicht-Hauterkrankungen eingesetzt werden.

Bitte Eingabe

ep224837

Ihre Frage

EP P 224837

Familienmitglieder

CC PUBDAT KD DOC.NO. CC PR.DAT AKP YY PR. NO.

DE 870611 A1 -3542773 DE 851204 PA 85 3542773

EP 870610 A2 ✓ 224837

DES AT CH DE FR GB IT LI NL

EP 871021 A3 ✓ 224837

DES AT CH DE FR GB IT LI NL

HU 870928 A2 - 42943

HU 910429 B - 202745

JP 870616 A2 - 62132819

US 900904 A ✓ 4954345 1127 ✓

7 MITGL.

5 LAENDER

EP 0 224 837 A2

Hautwirksame Pharmaka mit Liposomen als Wirkstoffträger

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Medikamente zur Therapie von Erkrankungen der Haut, die gegebenenfalls schon an sich für die Behandlung von Hautkrankheiten bekannte Wirkstoffe enthalten, und die als Externa im Bereich der erkrankten Hautstelle angewendet werden und Medikamente für Nicht-Hauterkrankungen, die jedoch transdermal appliziert werden.

Stand der Technik

Zur Lokalthherapie von Hautkrankheiten werden in der Regel Salben, Cremes, Lotionen oder Tinkturen verwendet, in die bestimmte Wirkstoffe eingearbeitet sind. Für den therapeutischen Effekt dieser Wirkstoffe ist Voraussetzung, daß sie aus der entsprechenden Grundlage in ausreichender Menge freigegeben werden. Nur wenn dies der Fall ist, können die Wirkstoffe dann in die Haut eindringen und dorthin gelangen, wo ihre Wirkungsqualitäten benötigt werden.

Neuartige Arzneistoffträger sind die Liposomen. Als solche werden kugelförmige Gebilde aus einer oder mehreren Lipiddoppelschichten mit wässrigem Innenraum bezeichnet, und die sich aus Phospholipiden, z. B. Lecithin, unter anderem durch deren mechanische Feinverteilung herstellen lassen. Herstellungsweisen von Liposomen und deren Verwendung als Arzneimittel- oder Kosmetikmittelträger, wobei die Wirkstoffe in den Innenräumen der Liposomen eingelagert sind, sind in US-A 3 957 971, in DE-A 28 18 655, in DE-A 28 34 308 oder in Brit-UK-A 2 013 609 angegeben. Aus "Pharmazie in unserer Zeit" 11.(1982) 97 bis 108, ist praktisch der derzeitige Stand des Wissens bezüglich Herstellung von Liposomen und deren Anwendung als Arzneimittelträger ersichtlich. Danach sind Applikationsarten wie intravenöse, intramuskuläre und subcutane Injektionen und auch orale Verabreichungen von arzneimittelhaltigen Liposomen getestet worden. Prüfungen von medikamentösen Formulierungen mit Liposomen als Träger zu lokalen Anwendungen auf der Haut, z. B. bei Hautkrankheiten, standen möglicherweise Vorurteile infolge der Kenntnisse des Hautaufbaues und die vielfältigen Erfahrungen mit Applikationen auf der Haut entgegen, da in der Epidermis unter dem Stratum corneum, der die Oberfläche der Haut bildenden Hornschicht, eine dichter gebaute Zellage, das Stratum conjunctum oder compactum, liegt, deren Funktion die Erschwerung bzw. Verhinderung der Penetration von Stoffen von außen ist.

Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe zur äußeren Behandlung von Hautkrankheiten sind Kortikosteroide und Trihydroxianthracene. Wegen ihres geringen Penetrationsvermögens durch die Haut nach Liberation aus den Trägergrundlagen, müssen diese Stoffe, um einen ausreichenden therapeutischen Effekt zu erzielen in hoher Konzentration und in hohem Überschuß in z. B. Salben oder Cremes vorliegen.

Aufgabe und Gegenstand der Erfindung

Es war daher Aufgabe der Erfindung einen Träger für hautwirksame Pharmaka zu finden, mit dem die Wirkstoffe schneller in die Haut dringen bzw. diese durchdringen können, um so Medikamente zur Verfügung zu haben, die die Wirkungssubstanzen ständig und in ausreichender Menge an den Wirkort geben.

Es wurde gefunden, daß sich hautwirksame Pharmaka, wie z. B. Kortikosteroide oder Anthracentriole, relativ einfach mit Liposomen kombinieren, d. h. in diese einschließen lassen. Weiter wurde überraschenderweise gefunden, daß mit so beladenen Liposomen, in einer streichfähigen Form z. B. als Salben oder Cremes auf die Haut gebracht, die Penetration der Wirkstoffe wesentlich schneller erfolgt als im Vergleich aus einer üblichen Wirkstoff-Salben-Formulierung.

Wie weiter gefunden wurde, läßt sich auch Harnstoff, von dem zur Therapie von Hauterkrankungen selbst eine ganze Reihe von Wirkungsqualitäten, z. B. als Keratolytikum, bekannt sind, auf Liposomen aufzi hen, wobei vorteilhaft Mischungen von Harnstoff und weiteren hautwirksamen Pharmaka, wie z. B. Steroiden und/oder Anthracetriolen, mit den Liposomen bzw. den Phospholipidgemischen als deren Vorstadium zu hautwirksamen Medikamenten formuliert werden.

Beispielsweise werden mit den vorgenannten Substanzgruppen so 5 bis 10 mal höhere Penetrationen als mit bisher üblichen Formulierungen gemessen. Zum Beispiel beträgt bei den bekannten Anwendungen mit Kortikosteroiden die penetrierte Menge nur maximal 5 bis 10 % der lokal applizierten Menge. Somit ermöglichen die neuen Formulierungen erhebliche Einsparungen an Wirkstoffmengen. Durch die Menge-
 5 einsparung werden auch andere Probleme, wie z. B. Verschmutzung von Textilien, die insbesondere bei Anwendung farbiger Substanzen oder farbiger Metabolite, wie z. B. Oxidationsprodukten der Anthratriole, auftreten, entschärft bzw. gelöst.

10 Durchführung der Erfindung

Die Herstellung der erfindungsgemäß anzuwendenden Liposomenzubereitung aus den Aufbaukomponenten der Liposomen, den Phospholipiden, insbesondere den Phosphatidylcholinen, wie den Lecithinen, einer in der Natur vorkommenden Gruppe von Phospholipiden, beispielsweise Lecithin aus Sojabohnen, dem
 15 gebräuchlichsten Rohstoff zur Herstellung von Lecithin, sowie weiteren Zusatzstoffen, wie Sterinen, z. B. dem Cholesterin, und den hautwirksamen Pharmaka, kann nach verschiedenen Methoden, wie sie beispielsweise in den oben angegebenen Literaturstellen beschrieben sind, vorgenommen werden. Das für die Herstellung der Liposomenträger anzuwendende Verhältnis der in der Lipidausgangsmischung vorhandenen Substanzen von z. B. Lecithin zu z. B. Cholesterin, kann in den Bereichen 10 : 0,1 bis etwa 1 : 1,
 20 vorwiegend bei 10 : 1 bis 1 : 1, insbesondere bei 5 : 1 bis 2 : 1 liegen. Auch weitere Substanzen, z. B. Dialkylphosphate oder Sphingomyelin oder Hilfsstoffe wie Zucker- bzw. Aminozuckerderivate, z. B. zur Stabilisierung der Liposomenmembran, und Antioxidantien können bei der Präparierung mitverwendet werden.

Die Herstellung kann beispielsweise nach der bekannten Film-Dispersions-Methode, einer schonenden
 25 Eindampfung, z. B. im Rotationsverdampfer, der Lipid-Wirkstoff-Mischung in Chloroform-Alkohol-Lösung vorgenommen werden, welcher zur Herstellung besonders kleiner Partikel mit relativ enger Größenverteilung eine Ultraschallbehandlung nachgeschaltet werden kann. Durch Zentrifugieren und Waschen können die wirkstoffhaltigen Liposomen dann isoliert und gereinigt werden. Die Partikelgröße der nach solchen Verfahren erhaltenen Liposomen kann stark variieren und im Bereich von einem oder
 30 mehreren Micrometern bis hinunter zu etwa 10 nm liegen. Für die Verwendung als hautwirksame Pharmakaträger haben die Liposomen vorzugsweise Durchmesser von 20 bis 50 nm.

Wirkungssubstanzen, die mit den obengenannten Aufbaukomponenten der Liposomen erfindungsgemäß hautwirksame Pharmaka bilden, gehören z. B. der großen Gruppen der Antibiotika oder der Sulfonamide an, oder sind insbesondere solche aus der Gruppe der Kortikosteroide und Hydroxianthracene.
 35 Die therapeutischen Wirkungen dieser Stoffe sind bekanntermaßen insbesondere bei der Behandlung entzündlicher, ekzematöser oder allergischer Hauterkrankungen angezeigt. Durch Kombination von Wirkstoffen aus den verschiedenen Substanzgruppen wird noch eine therapeutische Wirkungssteigerung erzielt. Auch die Verwendung von Harnstoff bei der Herstellung wirkstoffhaltigen Liposomen, auch z. B. in Kombination mit Hydroxianthracenen und/oder Kortikosteroiden, führt zu therapeutisch wertvollen Formulierungen. Die Vorteile der erfindungsgemäßen Medikamente gegenüber bekannten Medikamenten mit gleichen Wirksubstanzen, sind durch die verbesserte Penetration durch die Haut, damit einer höheren Verfügbarkeit des Arzneistoffes am Wirkort und somit einer deutlichen Senkung der anzuwendenden Wirkstoffmenge gegeben, was sich in einer Verringerung von Nebenwirkungen und wesentlichen Verbilligung des Medikaments niederschlägt.

Erfindungsgemäß einsetzbare Kortikosteroide sind beispielsweise Fludrocortison, Fluocortolon, Fluorandrenolon, Triamcinolon, Methylprednisolon; Anthracentriole, die in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzt werden können, und die als Dermatica oder Antiseptika bekannt sind, sind 1,8,9-Anthracentriol, auch als 1,8,9-Anthratriol bzw. 1,8-Dihydroxianthranol-(9) und unter dem von der WHO vorgeschlagenen
 40 Freinamen Dithranol bekannt, oder 1,2,10-Anthracentriol, das auch als 1,2,10-Anthratriol bekannt ist.

Auch für die transdermale Applikation von Wirkstoffen verschiedener Art bei Erkrankungen anderer Organismusteile als der Haut bzw. hautnaher Bereiche, ist die Verwendung von Medikamenten mit pharmakahaltigen Liposomen wegen deren besseren Hautpenetration und damit schnellerem Transport der Pharmaka deutlich wirkungsvoller.

Die Zubereitungen können auch noch Wirkstoff für die beispielsweise eine Hautpenetration nicht
 55 angezeigt oder deren Penetrationsgeschwindigkeit nicht so kritisch ist, in bisher üblicher Zugabe enthalten.

Die zur äußeren Anwendung an der Haut hergestellten Zubereitungen sind disperse Systeme, die die Wirkstoff-Liposomen-Präparationen und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, gelöst, emulgiert oder suspendiert enthalten. Die Applikationsart der neuartigen hautwirksamen Medikamente mit pharmakahaltigen Liposomen wird im wesentlichen nach bisher bekannter Vorgehensweisen, d. h. beispielsweise als Salben oder Cremes durchgeführt.

Experimenteller Teil

10 1. Herstellung von Liposomen-Wirkstoff-Kombinationen

Chloroform/Äthanol 1 : 1 -oder Chloroform/Methanol 1 : 1 -Lösungen von Lecithin, Cholesterin und Wirkstoff, werden bei etwa 30°C im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel unter Bildung eines dünnen Lipid-Wirkstoff-Films befreit. Anschließend wird der Film mit 8 molarer Calciumchloridlösung von 60°C versetzt und durch manuelles Schütteln die Ablösung der Liposomen von der Wandung bewirkt. Die so erhaltene Dispersion wird dann im Ultraschalldesintegrator weiter zerkleinert, anschließend zentrifugiert und dann die Liposomen-Wirkstoff-Kombination dreimal mit Calciumchloridlösung gewaschen.

Aus der folgenden Zusammenstellung sind die Zusammensetzungen hergestellter Liposomen in Gewichtsteilen Lecithin und Cholesterin und die von den eingesetzten Wirkstoffen Triamcinolon oder Dithranol eingebauten Anteile ersichtlich.

25	Lecithin (Gewichtsteile)		30	30	32.5	32.5	35	35
	Cholesterin (Gewichtsteile)		13	10	13	10	10	7
30	Einbau von	Triamcinolon (in %)	41	32.4	56.2	42.8	62.1	49.8
	eingesetztem	oder						
		Dithranol (in %)	69.7	42.1	85.6	76.1	87.5	62.1

35 2. Penetrationsvergleich von Wirkstoffen

an isolierter Haut in Penetrationskammer.

2.1 von Triamcinolonacetamid aus einer 0,1 %-igen Triamcinolon acetamid-Zubereitung nach 6 Stunden:
8.26 % ohne Liposomen
28.60 % mit Liposomen

2.2 von Dithranol aus einer 0,1 %-igen Dithranol-Zubereitung nach 100 Minuten:
ohne Liposomen : mit Liposomen = 1 : 8

45 Ansprüche

1. Hautwirksame Pharmaka zur äußeren Anwendung auf der Haut, wobei die Zubereitung ein disperses System ist, das den Wirkstoff gelöst, emulgiert oder suspendiert enthält,
dadurch gekennzeichnet,

daß der Wirkstoff der Zubereitung in Liposomen eingeschlossen ist.

2. Hautwirksame Pharmaka nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Wirkstoff für die Therapie von Hauterkrankungen ist.

3. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der eingeschlossene Wirkstoff ein Kortikosteroid ist.

4. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Kortikosteroid Triamcinolon ist.

5. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der eingeschlossene Wirkstoff ein Anthraceniol ist.

6. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1, 2 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Anthraceniol Dithranol ist.

7. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der eingeschlossene Wirkstoff Harnstoff ist.

8. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung verschiedene in Liposomen eingeschlossene Wirkstoffe enthält.

9. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Kortikosteroid- und Dithranol-haltige Liposomen enthält.

10. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Kortikosteroid/Harnstoff- und/oder Dithranol/Harnstoff-haltige Liposomen enthält.

11. Hautwirksame Pharmaka nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen Wirkstoff für Nicht-Hauterkrankungen in Liposomen eingeschlossen zur transdermalen Applikation enthält.

12. Hautwirksame Pharmaka nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen neben in Liposomen eingeschlossenen Wirkstoffen auch Wirkstoffe in bisher üblicher Form enthalten.

13. Verwendung von Wirkstoff-Liposomen-Präparationen für die Herstellung von Medikamenten zur äußeren Anwendung bei Hauterkrankungen.

14. Verwendung von Wirkstoff-Liposomen-Präparationen für die Herstellung von Medikamenten zur transdermalen Applikation.

THIS PAGE BLANK (USPTO)